

کاربرد فتودینامیک تراپی در عفونت‌های موضعی (قسمت دوم)

سیدآسیه رحیمی، دندانی‌پزشک، مرکز تحقیقات لیزر در پزشکی جهاد دانشگاهی واحد علوم پزشکی تهران

Tiahong Dai^{1,2}, Ying-Ying H^{1,2,3}, Michael R H^{1,2,4,*}

Tianhong Dai,^{1,2} Ying-Ying Huang,^{1,2,3} and Michael R Hamblin^{1,2,4,*}

¹ Wellman Center for Photomedicine, Massachusetts General Hospital, Boston MA

² Department of Dermatology, Harvard Medical School, Boston MA

³ Aesthetic and Plastic Center of Guangxi Medical University, Nanning, P.R China

⁴ Harvard-MIT Division of Health Sciences and Technology, Cambridge, MA

* Corresponding author: Michael R Hamblin, PhD, 40 Blossom Street, BAR414, Wellman Center for Photomedicine, Massachusetts General Hospital, Boston, MA 02114-2696, Phone: (617) 726-6182, Fax: (617) 726-8566, Email: hamblin@helix.mgh.harvard.edu

۶. Leishmaniasis

لشمانیوز علت اساسی مرگ و میر در کشورهای درحال توسعه است و در ۸۸ کشور حالت آندمیک دارد. بسته به عوامل ژنتیکی میزبان و نوع انگل لشمانیوز، عفونت ممکن است به پوست محدود شود یا تکثیر میکروارگانیسم‌ها در غشاهای مخاطی سبب‌گیری آن‌ها شود (به‌عنوان مثال لشمانیوز مخاطی-پوستی) و یا در سراسر سیستم رتیکولواندوتلیال به‌عنوان لشمانیوز احشایی گسترش پیدا کند. اخیراً، به‌علت اعزام ۱ درصد افرادی که در آمریکا خدمات ارائه می‌دهند به خاورمیانه که مرکز این بیماری است، لشمانیوز پوستی نگرانی‌های زیادی را برانگیخته است.

Akilov و همکارانش [۶۸-۷۰] برای مطالعه اثر PDT در لشمانیوز پوستی از موش استفاده کردند. تقریباً ۱×۱۰^۶ انگل‌های متاسیکلیک در ۲۰ μl PBS به‌صورت داخل پوستی در گوش موش ماده BALB/c شش تا هشت هفته‌ای تلقیح شد. PDT سه هفته پس از عفونت انجام شد. حساسگرهای نوری استفاده شده عبارت بودند از:

- (3,7Bis(N,N-dibutylamino)phenothiazinium bromide (PPA904)
- acid-driven protoporphyrin IX (ALA) δ aminolevulinic

محل عفونت با استفاده از یک منبع نوری غیر همگرا با طول موج ۶۶۵ نانومتر یا یک لیزر دیود ۶۳۵ نانومتر تحت تابش قرار گرفت. موش‌ها ۵ روز پس از PDT کشته شده و میزان انگل‌ها مورد ارزیابی قرار گرفتند. مشخص گردید که PDT با PPA904 تأثیر به‌سزایی در از بین بردن انگل در vivo دارد [۳۷ و ۳۵]. PDT با ALA کاهش معنی‌داری را در میزان انگل‌ها به‌همراه داشت اما، تخریب بافتی نیز به نسبت زیاد بود.

۷. عفونت مایکوباکتریوم

مایکوباکتریوم توپرکلوزیس به‌عنوان یک مشکل در سلامت عمومی، بیماری مسری، پیش‌رونده و نهفته تلقی می‌گردد. فرم نهفته این بیماری بیشتر است. سایر اشکال بیماری فعال و اغلب مسری است. اگرچه فقط ۱۰ درصد افراد مبتلا به توپرکلوزیس فرم فعال را منتشر می‌کنند، میزان مرگ و میر در حدود ۲ میلیون در سال، آن را به‌عنوان بیماری عفونی با بیشترین میزان کشندگی معرفی می‌کند.

O'Riordan و همکارانش [۶ و ۷۱] از موش برای بررسی اثر PDT در عفونت موضعی مایکوباکتریوم استفاده نمودند. موش‌های BALB/c ۸-۶ هفته‌ای انتخاب شدند و در پشت هریک برشی با ضخامت کامل و یک پکت subcutaneous با یک فورسپس استریل ایجاد گردید. کلاژن درلبه‌های زخم قرار گرفت و با بخیه نایلونی بسته شد. ۳ حساسگر نوری در این مطالعه آزمایش شدند:

- Verteporfin (lipid-formulated benzoporphyrin derivative monoacid ring A)
- Benzo[a]phenothiazinium
- chloride, benzo[a]phenoselenazinium chloride.

برای ردیابی حساسگر نوری استفاده شده در محل‌های آلوده از تکنیک real-time fluorescence monitoring کمک گرفته شد (شکل ۸). زمانی که تعداد ۱۰^۵ مایکوباکتریوم بویس BCG در گرانولوم‌های *in vivo* وجود داشت، گروهی که با PDT درمان شده بودند در مقایسه با گروهی که درمان نشده بودند کاهش چشمگیری را در تعداد مایکوباکتریوم زنده نشان دادند.

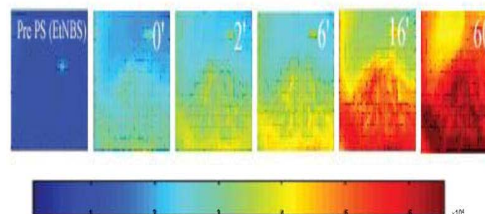
S.A به روش غیر تهاجمی با استفاده از bioluminescence مورد ارزیابی قرار گرفت و درصدی سیگنال بلافاصله قبل از درمان برای هر کدام از نمونه‌ها به دست آمد. آلودگی‌ها S.A پس از ۱۰ روز تحت PDT قرار گرفتند با استفاده از ALA (۳۰۰ mg/Kg) پس از ۴ ساعت، تابش نور (۷۵J/cm²) نانومتر ۶۳۵ ± ۱۰) از طریق پوست و با یک فیبر اپتیکی در تیبیا انجام گرفت و نتایج به صورت معنی‌داری تأخیر در رشد باکتری‌ها و ممانعت از تشکیل بیوفیلم کاشته شده در استخوان را گزارش نمودند.

۱۰. عفونت ویروسی

Smetana و همکارانش [۷۴] گونه‌ای از خوک را به نام Hartley Guinea با ویروس تیخال آلوده کردند و HSV را به پشت آن‌ها مایه‌کوبی نمودند و این کار منجر به ایجاد عفونت موضعی پس از ۲۴ ساعت گردید. علایم آن به صورت قرمزی و تورم بود و حداکثر به مدت ۳ روز به طول انجامید. پس از ۳ تا ۶ روز وزیکول ایجاد شد و در طول هفته دوم به مرور دلمه‌ها تشکیل گردید و پس از ۳ تا ۴ هفته بهبود کامل ایجاد شد. قرار گرفتن در معرض ALA یا نور در زمان‌های متفاوت پس از ایجاد عفونت، تأثیر واضحی بر روی علایم بیماری نداشت. تأثیر چشمگیر زمانی حاصل شد که ضایعات با ALA تا ۶ ساعت پس از ایجاد فوراً تحت PDT قرار گرفتند. مدت دوام وزیکول‌ها خیلی کوتاه بود و بهبود از روز سوم آغاز شد. هرچند مدت زمان ایجاد دلمه طولانی‌تر و قطر آن‌ها بجای ۳/۵ تا ۰/۵ سانتی‌متر در گروه کنترل، ۲ سانتی‌متر بود. مشاهده‌های کلینیکی به وسیله تیتراژ HSV جدا شده از محل آلودگی تأیید شد. چهار روز پس از عفونت، تیتراژ HSV در حیواناتی که فقط ALA گرفته بودند و در گروه کنترل، به ۱۰ PFU log ۵ رسید. اگرچه وقتی که از ALA به همراه نور استفاده شد، هیچ HSV قابل کشت نبود. PDT به همراه ALA ۲ روز پس از عفونت هیچ تأثیری بر روی تیتراژ HSV نداشت.

PDT در بیماری‌های عفونی

توانایی ترکیب نور و دارو برای کشتن میکروارگانیسم‌ها بیش از ۱۰۰ سال است که شناخته شده است [۷۵]. شکل ۹ دامنه وسیعی از بیماری‌های عفونی را که ممکن است PDT در درمان آن‌ها مؤثر باشد، نشان می‌دهد. بعضی از کاربردهای PDT به‌ویژه در پوست شامل کاربرد موضعی پیش‌ساز amino-acid و 5-aminolevulinic acid (و یا ALA-methyl ester که به‌عنوان MAL شناخته می‌شود)، در روندی است که منجر به تجمع حساسگر نوری پورفیرین IX در سلول‌هایی می‌شود که دارای آنزیم‌های بیوسنتز هم (heme) می‌باشند و در شکل ۱۰ شرح داده



شکل ۸: ارزیابی Real time تجمع حساسگر نوری (EtNBS)

در گرانبومای زیر جلدی موش BALB/c با تصاویر فلورسانس، شدت فلورسانس بلافاصله پس از تزریق حساسگر نوری تا ۶۰ دقیقه به صورت خطی افزایش یافت و پس از آن به ثبات رسید. رسیدن EtNBS به ایمپلنت کلاژن وابسته به زمان بود.

۸. اوتیت گوش میانی

اوتیت گوش میانی همراه با ترشح (OME) پس از عفونت دستگاه تنفسی فوقانی شایع‌ترین بیماری دوران کودکی به حساب می‌آید. با وجود استفاده از آنتی‌بیوتیک‌های رایج، عوارض اوتیت گوش میانی همچنان به صورت قابل توجهی رخ می‌دهد یکی از مهم‌ترین عواملی که به انتشار بیماری کمک می‌کند، عفونت باکتریال می‌باشد.

Jung و همکارانش [۷۲] تأثیر PDT را در *invivo* بر روی هموفیلوس آنفولانزا و استرپتوکوک پنومونیا (شایع‌ترین گونه‌های ایجادکننده OME) در موش بیابانی Meriones unguiculatus بررسی نمودند. ۲۰ μl از محلول باکتریایی (۱۰^۶CFU) در داخل bullae تحت شرایط استریل تزریق شد.

PDT دو روز پس از ایجاد عفونت به وسیله تزریق ۲۰ μl از محلول (mg/ml, a hematoporphyrin derivative) photogem) در داخل بولا و تاباندن لیزر ۹۰ J، ۶۳۲ نانومتر با یک فایبر استریل به آن انجام شد. PDT در ۸۷ درصد بولا‌های آلوده با OME برای از بین بردن استرپتوکوک نومونیا مؤثر بود، در حالی که در ریشه‌کن کردن ۵۰ درصد از بولا‌های آلوده با H.influenzae تأثیر داشت.

۹. Osteomyelitis

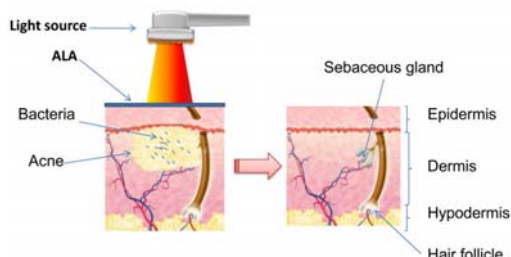
Bisland و همکارانش [۷۳] بر روی PDT به عنوان یک روش درمانی قابل اجرا برای استئومیلیت با استفاده از bioluminescent باکتری S.aureus کشت داده شده بر روی K-wire مطالعاتی را انجام دادند.

K-wire های پوشیده شده با S.aureus در معرض متیلن بلو و ALA در شرایط آزمایشگاهی و S.A قرار گرفته در حفره مدولاری تیبیا یک گونه موش صحرایی Sprague-Dawley تحت PDT قرار گرفتند. میزان پیشرفت بیوفیلم

عمل کرایوتومی و درناژ جراحی با قرار دادن هماتوپورفیرین در بستر آبه و تاباندن نور به آن پس از ۵ دقیقه برای گرفتن پاسخ کلینیکی مثبت درمان کردند.

یک گروه در روسیه گزارشی در مورد استفاده از PDT برای درمان زخم‌های چرکی [۷۷] و عفونت‌های بافت نرم [۷۸] ارائه دادند. اما اسناد و مدارک آن در دسترس نیست.

فتو فارمیکا^۱ یک شرکت انگلیسی است که PDT موضعی را به وسیله مشتقات فنوتیازینیوم (pp904) بر روی زخم‌های باکتریایی عفونی غیر قابل بهبود انجام داده است. افزایش بهبود زخم و کاهش میزان میکروب یافت شد، اما نتایج فقط در کنفرانس‌ها ارائه گردید [۷۹].

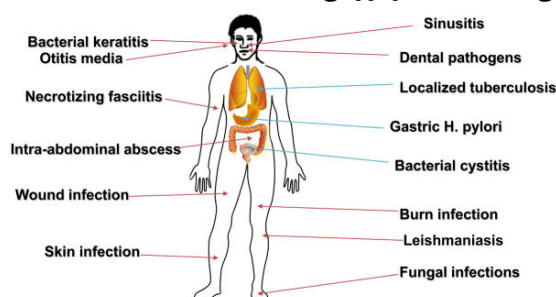


شکل ۱۱: تصویر شماتیک ALA-PDT آکنه. باکتری‌های موجود در غده چربی از بین رفتند.

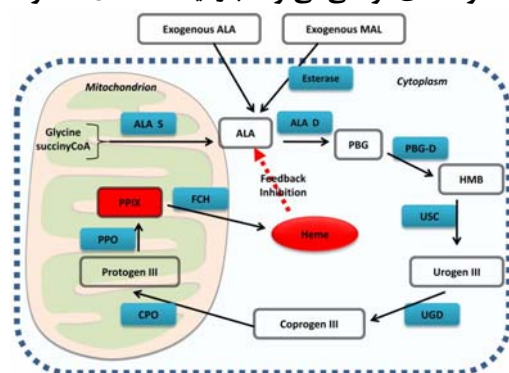
۲. Acne

آکنه و لگاریس یک بیماری مولتی‌فاکتوریال می‌باشد. Propionibacterial acnes در غدد سباسه بیماران یافت شده است و به عنوان یک عامل اصلی (اما نه تنها عامل بیماری) مورد توجه قرار گرفته است. درمان‌های شایع برای آکنه شامل درمان‌های موضعی و سیستمیک آنتی‌باکتریال می‌باشد [۸۰]. در سال ۱۹۹۰، فتوتراپی بدون افزودن حساسگر نوری (استفاده از نور و لیزرها به تنهایی) برای پاک‌سازی نواحی و بهبود وضعیت اسکارهای جدید و قدیمی انجام شد [۸۱]. لیزرتراپی برای افرادی که آکنه سیستمیک و ندولر دارند، مفید می‌باشد. تجمع پورفیرین‌های فلوروسنت قرمز از دیرباز در باکتری به وجود آورنده آکنه دیده شده است [۸۲]. از این خاصیت اغلب برای پیگیری پاسخ به درمان بیمارانی که تحت روش فتوگرافی فلوروسنت قرار می‌گیرند، استفاده می‌شود. Ashkenazi [۸۴] و Ramstad [۸۵] و همکارانشان نشان دادند که گروه ویژه‌ای از P.acnes بدون نیاز به اضافه کردن پیش‌ساز ALA قادر به تولید پورفیرین‌های اندوژن می‌باشند. PDT پس از استفاده از ALA و اخیراً MLA برای پوست به کار برده شده است و نشان داده است که این روش یک روش مؤثر بی‌خطر برای درمان آکنه و لگاریس می‌باشد (شکل ۱۱).

شده است. در حال حاضر مسئله‌ای که نامشخص است این موضوع می‌باشد که تا چه حد ALA-PDT عفونت‌های پوستی را به وسیله از بین بردن میکروارگانیسم‌هایی که در واقع مسئول ایجاد بیماری هستند، درمان می‌کند و تا چه حد سلول‌های میزبان و بافتی را که پناهگاه میکروارگانیسم‌ها می‌باشند، تحت تأثیر قرار می‌دهد.



شکل ۹: عفونت‌های قابل درمان با PDT. طیف وسیعی از عفونت‌های موضعی می‌تواند به وسیله PDT درمان شود.



شکل ۱۰: ALA or MAL-induced PPIX نمای شماتیک فعل و انفعالات مسیر بیوسنتز هم با ALA or MAL اگزوژن برای ساخت PPIX.

Abbreviations are ALA-D = ALA dehydratase; ALA-S = ALA synthetase; Coprogen III = coproporphyrinogen III; CPO = coproporphyrinogen oxidase; FCH = ferrochelatase; HMB = hydroxymethylbilane, PBGD = porphobilinogen deaminase; PBGD = porphobilinogen deaminase; Protophyr III = protoporphyrinogen; PPO = protoporphyrinogen oxidase; Urogen III = uroporphyrinogen III; UCS = uroporphyrinogen cosynthase, UGD = uroporphyrinogen decarboxylase.

۱. عفونت باکتریال موضعی

Lombard و همکارانش [۷۶] گزارش کردند که از PDT به صورت کلینیکی با استفاده از حساسگر نوری و نور به طور موضعی برای درمان عفونت‌های باکتریایی استفاده کردند. آن‌ها در حین عمل جراحی، ۵ بیمار را با آبه‌های مغزی پس از

^۱ www.photopharmica.com

اولین بار در سال ۲۰۰۰، Hongcharu و همکارانش [۸۷] استفاده از ALA-PDT با منبع نوری دارای باند پهن و طول موج ۵۵۰ تا ۵۷۰ نانومتر را گزارش کردند. MAL-PDT نیز ثابت شد که یک درمان مؤثر برای آکنه التهابی است [۸۸]. Wigell و همکارانش [۸۹] دریافتند که هیچ تفاوت معنی‌داری در پاسخ بین MAL-PDT و ALL-PDT وجود ندارد. کاربرد رنگ Indocyanine green (ICG) همراه با لیزر دیود (۸۰۳ تا ۸۰۹ نانومتر) برای درمان آکنه ولگاریس به وسیله Tuchil و همکارانش [۹۰] شرح داده شد. PDT با تزریق داخل زخم ALA یک برتری آماری قطعی را در افزایش دقت درمان و کوتاه کردن دوران انکوباسیون در مقایسه با ALA-PDT رایج نشان داد [۹۱]. فتوتراپی با نور آبی، قرمز، زرد، نور با باند پهن و لیزر پالس دیود [۹۳] می‌تواند باعث یک بهبود طولانی‌مدت شود [۹۴]. Taylor [۹۵] گزارش کرد که کاربرد موضعی MAL یا ALA در یک مقطع زمانی کمتر از ۹۰ دقیقه با یک منبع نوری غیر همگرا با فواصل ۳ تا ۴ هفته‌ای برای ۲ تا ۴ جلسه درمان از لحاظ کلینیکی اثر بیشتری دارد.

۳. سایر عفونت‌های پوستی

برخلاف آکنه، rosacea یک وضعیت پوستی است که علت آن کمتر به‌عنوان یک عفونت تلقی می‌شود، اما اغلب با آنتی‌بیوتیک‌ها درمان می‌گردد [۹۷]. مطرح شده است که Rosacea با وجود آکنه پوستی Demodex Follicularum که به آن Demodicosis گفته می‌شود، در ارتباط است [۱۰۶ و ۱۰۷]. Gallo و همکارانش [۱۰۸] شرح دادند که بیماری‌زایی Rosacea به دلیل تولید بیش از حد پپتیدهای آنتی‌میکروبیال مانند cathelicidin می‌باشد. Bryld و Jemec [۱۰۹] بیمارانی را که Rosacea داشتند با MAL-PDT و نور قرمز طی ۴ تا ۱۰ جلسه درمان کردند و در ۱۰ تا ۱۷ بیمار به نتایج خوبی رسیدند. نتایج درمان در ۴ بیمار دیگر نیز نسبتاً خوب بود، اگرچه همین نویسندگان نتوانستند هیچ تغییری را در فلور باکتریال پوست پس از MAL-PDT نشان دهند [۹۶].

Katz و Patel [۱۱۰] یک زن ۴۵ ساله را که در صورت پاپول، پوسچول و گرگرفتگی^۲ داشت و مطابق با Rosacea شدید بود و درمان‌های دارویی در وی جواب نداده بود، معرفی کردند. وی ۶ جلسه ALA-PDT با فواصل دوهفته‌ای دریافت کرد. بهبود پس از جلسه دوم مشهود بود و پس از جلسه ششم به نتایج عالی دست یافتند. بهبود ادامه پیدا کرد و هیچ عودی تا یک ماه پس از آخرین جلسه درمان مشاهده نشد.

Darras-Vercambre و همکارانش [۹۸] اولین موارد درمان فتودینامیک erythrasma (یک عفونت پوستی سطحی) را گزارش کردند. تابش نور قرمز (80 J/cm^2) با باند پهن و peak طول موج ۶۳۵ نانومتر) بدون استفاده از مولکول‌های حساسگر نوری خارجی در بعضی از بیماران بهبود کامل را دربرداشت. Calzavara-pinton و همکارانش [۱۰۳] از کرم Eucerin که دارای ۲۰ درصد ALA بود در زیر یک پانسمان و بر روی نواحی از پا که مایکوز بین انگشتان پا در اثر کاندیدا یا گونه‌های تریکوفیتون ایجاد شده بود، استفاده کردند. سپس آن نواحی تحت تابش نور قرمز با باند پهن و 75 J/cm^2 قرار گرفتند. زخم‌های بین انگشتان پای دیگر که به‌عنوان کنترل در نظر گرفته شده بود، فقط با نور یا ALA به‌تنهایی درمان شد. بهبود کلینیکی و میکروبیولوژیکی در ۶ نفر از ۹ بیمار دیده شد. (۴ بیمار پس از یک جلسه درمان و ۲ بیمار پس از ۴ جلسه) اگرچه پس از ۴ هفته در ۴ نفر از بیماران عود مجدد دیده شد.

۴. PDT در عفونت‌های ویروسی

Papillomatosis که توسط HPV^۳ ایجاد می‌شود، توسط PDT سیستمیک و موضعی در مناطق مختلف آناتومیک درمان شده‌است. RRP^۴ که توسط HPV تایپ ۶ و ۱۱ ایجاد می‌شود، یکی از شایع‌ترین نئوپلاسم‌های خوش‌خیم حنجره در میان کودکان است [۱۱۱]. درمان‌های متداول نمی‌تواند از عود متعدد جلوگیری کند. PDT سیستمیک با 48 mg/kg dihematoporphyrin ether (۴/۲۵) بیمار که ۴۸ ساعت بعد از استفاده از دارو J ۵۰ از نور لیزر با طول موج ۶۳۵ نانومتر را دریافت کردند، آزمایش شد [۱۱۲]. بهبود قابل توجه با کاهش معنی‌داری در میزان رشد papilloma نسبت به بیماران گروه کنترل وجود داشت. نتایج مشابهی توسط Abramson و همکاران [۱۱۳] و Bujia و همکاران [۱۱۴] گزارش شد. Abramson و همکاران ۳۳ بیمار با عفونت papillomatosis عودکننده حنجره متوسط تا شدید را با تزریق $2/5 \text{ mg/kg}$ از dihematoporphyrin ether وریدی ۴۸ یا ۷۲ ساعت قبل از photoactivation با سیستم Argon pumped dye laser درمان کردند. آنالیزهای آماری نشان دادند که ۵۰ درصد بیماران کاهش چشمگیر داشتند [۱۱۳].

condyloma accuminata عفونت HPV است که به‌عنوان یکی از انواع زگیل‌های تناسلی شناخته می‌شود. این زگیل‌ها در دستگاه تناسلی خارجی زنان و مردان در اطراف

3. Human Papillomatosis Virus

4. Recurrent respiratory papillomatosis

2. Flushing

$P < 0.05$). علاوه بر این، نسبت بیماران با عوارض جانبی در گروه ALA-PDT (۱۳/۹ درصد) به طور قابل ملاحظه ای کمتر از گروه لیزر CO₂ (۱۰۰ درصد و $p < 0.05$) بود. عوارض جانبی در بیماران که با ALA-PDT درمان شدند شامل سوختگی خفیف یا سوزش محدود به ناحیه تابش بود. اگرچه zemies و همکاران [۱۲۰] گزارش کردند که تفاوتی در شدت عود ALA-PDT زمانی که با Laser CO₂ ادغام می شود، نیست.

Herzinger و همکاران [۱۲۱] یک مطالعه باز انجام دادند و از 5-ALA موضعی و نور قرمز (۶۳۰ نانومتر) در درمان ۹ مرد مبتلا به genital condylomata و با سابقه قبلی حداقل یک درمان متداول ناموفق استفاده کردند. بهبود کامل در ۳ بیمار به دست آمد که یکی از آن ها پس از ۳ هفته عود داشت در حالی که ۳ بیمار پاسخ نسبی به درمان نشان دادند و ۳ بیمار هیچ پاسخی را نشان ندادند. Wang و همکاران [۱۲۲] ۱۶۴ بیمار condylomata intraurethral را با ALA موضعی و پس از آن تابش نور داخل مجرای ادراری intraurethral به وسیله فیبرهای استوانه ای درمان کردند. در پیگیری های ۲۴-۶ ماهه، میزان پاسخ کامل ۹۵ درصد و عود ۵۰ درصد بود.

زگیل های پوستی^۵ که به عنوان Verrucae vulgaris یا Verrucae plana شناخته شده اند (که به وسیله HPV ایجاد می شوند) با ALA-PDT درمان شده اند. به ویژه هنگامی که در پاشنه plantar warts رخ می دهد، مشکلاتی را ایجاد می کنند که درمان ضرورت پیدا می کند.

Schroeter و همکاران [۱۲۳] ۳۱ بیمار با ۴۸ زگیل کف پای را با ALA (میانگین زمان انکوباسیون ۶.۸ ساعت) درمان کردند و میانگین زمان درمان برای هر زگیل ۱۸/۷ دقیقه بود. هر زگیل به طور متوسط ۲/۳ مرتبه با میانگین شار 100 cm^2 درمان شد. ۴۲ از ۴۸ عدد زگیل، ۸۸ درصد پاسخ کامل نشان دادند. ارتباطی بین بهبود کامل و اندازه زگیل سن بیماران و میانگین زمان درمان یافت شد. هیچ عوارض جانبی قابل ملاحظه ای بعد از عمل مشاهده نشد. Stender و همکاران [۱۲۴ و ۱۲۵] دریافتند که در ۳۰ بیمار با زگیل های مقاوم ALA-PDT با نور سفید که ۱ (W1) یا ۳ (W3) بار تکرار می شود، بهتر است از ALA-PDT با نور قرمز (R3) یا نور آبی (B3) که ۳ بار تکرار شود و همچنین بهتر است از standard cryotherapy (CRYO) ۷۳ درصد از زگیل ها که با W3 درمان شدند به طور کامل بهبود یافتند، ۷۱ درصد

مقعد ایجاد می شوند. در زنان HPV دهانه رحم را آلوده می کند که (اگر ویروس تایپ ۱۶ یا ۱۷ باشد) می تواند منجر به cervical intraepithelial و cervical cancer (CIN) neoplasia شود. Ichimura و همکاران نشان دادند که PDT (با لیزر ۶۳۰ نانومتر YAG- OPO، ۶۰ ساعت بعد از تزریق polyhematoporphyrin 2 mg/kg IV ether/ester) در زمان درمان CIN، نه تنها در بهبود ارزیابی های سیتولوژیکی و هیستولوژیکی مؤثر بود، بلکه در از بین بردن HPV دهانه رحم نیز تأثیر به سزایی داشت [۱۱۵].

Abdeh-Hady و همکاران [۱۱۶] از ALA-PDT موضعی برای درمان vulval intraepithelial neoplasia (VIN 2-3) استفاده کردند اما، یک پاسخ کوتاه مدت را فقط در یک سوم از بیماران مشاهده کردند. ضایعات unifocal بیشتر از ضایعات pigmented و multifocal به درمان پاسخ دادند. آن ها عفونت HPV و بیان HLA و نفوذ سلول های ایمنی در نمونه های VIN در پاسخ دهنده ها و غیر پاسخ دهنده ها به درمان را اندازه گرفتند. گروه بیشتری از HPV مثبت ها با کاهش پاسخ VIN به PDT همراه بودند و نسبت به پاسخ دهنده ها فقدان HLA class I را بیشتر نشان دادند. یک افزایش معنی دار در نفوذ CD8 (cytotoxic T-cells) در پاسخ دهنده های VIN در مقایسه با غیر پاسخ دهنده ها وجود داشت. عفونت پرخطر HPV و فقدان سلول های ایمنی ممکن است نقش مهمی در مشاهده پاسخ ضعیف زخم های اندام تناسلی تحتانی به PDT موضعی داشته باشد.

ALA موضعی یا MAL-PDT در درمان condyloma در vagina، vulva، و penis استفاده شده است. تجمع انتخابی فلورسانس PPIX در condylomata نشان داده شده است [۱۱۷ و ۱۱۸]. Chen و همکاران در یک Randomized clinical trial به مقایسه ALA-PDT با لیزر CO₂ گازی در درمان condylomata acuminate پرداختند: ۶۵ بیمار محلول ALA ۲۰ درصد تحت پانسمان بسته به مدت ۳ ساعت و پس از آن تابش لیزر Helium-neon با دوز 100 J/cm^2 را دریافت کردند در حالی که گروه دیگری از بیماران با لیزر CO₂ درمان شدند. بعد از یک جلسه درمان، میزان حذف کامل در گروه ALA-PDT ۹۵ درصد و در گروه کنترل ۱۰۰ درصد بود. بعد از دو جلسه درمان با ALA-PDT میزان حذف کامل در گروه درمان ۱۰۰ درصد بود. نسبت عود برای گروه ALA-PDT ۶/۳ درصد بود که به طور قابل ملاحظه ای کمتر از گروه کنترل بود (۱۹/۱ درصد و

5. cutaneous warts

، نور قرمز با طول موج ۶۳۳ نانومتر و دوز 100 J/cm^2 (۱۰۰) [۱۳۴].

PDT با نور قرمز 75 J/cm^2 که ۱۲ هفته انجام شد هم نتایج خوبی نشان داد [۱۳۵]. Sohl و همکاران در PDT بیماران با عفونت پوست صورت *Leishmania tropica* که به روش‌های درمانی مختلف مقاوم بودند، نتایج عالی را گزارش کردند [۱۳۶]. نشان داده شده است که PDT مؤثرتر از *paromomycin* موضعی و *methylbenzethonium chloride* در درمان *Leshmaniasis* جلدی است.

۶. عفونت دندانی - پریودنتال و اندودنتیک

عفونت‌های دندانی عرصه پیشرفت وسیعی برای PDT آنتی‌میکروبیال است. سه شرکت به‌صورت جدی درگیر آزمایش‌های کلینیکی و بازاریابی برای این روش درمانی ناشناخته می‌باشند. شرکت Ondine Biopharma (www.ondinebiopharma.com) در شمال آمریکا واقع شده است و با استفاده از متیلن‌بلو و نور ۶۶۰ نانومتر درجهت درمان پریودنتیت و عفونت MRSA بینی فعالیت می‌کند. شرکت HELBO Photodynamic system (www.helbo.at) که در استرالیا قرار دارد از TBO و نور ۶۳۵ نانومتر برای درمان پریودنتیت و عفونت‌های اندودنتیک استفاده می‌کند. شرکت دیگری نیز به نام Denfotex (www.denfotex.com) در انگلستان در زمینه درمان پوسیدگی بیماری‌های اندودنتیک و پریودنتیت فعالیت می‌کند. پریودنتیت بیماری عفونی باکتریایی است که سبب ایجاد پاکت، تحلیل استخوان فک و التهاب بافت همبند می‌گردد. بررسی سیتوئین‌ها در هنگام درمان از ارزش بالایی برخوردار است. PDT در مقایسه با *Scaling&Root planning* در بیماران مبتلا به پریودنتیت مهاجم اثرهای مشابهی بر روی *Crevicular TNF-α* و *RANKL* دارد [۱۳۸]. کاربرد یک جلسه‌ای PDT پس از SRP در مقایسه با SRP به‌تنهایی زمینه کنترل خونریزی لثه نتایج معنی‌داری را نشان داد [۱۳۹]. در بیماران با پریودنتیت مزمن، نتایج کلینیکی دبریدمان زیرلثه‌ای متداول می‌تواند به‌وسیله PDT کمکی که با یک لیزر دیود (100 mw/cm^2 و ۶۶۰ نانومتر) و حساسگر نوری فنوتیازین کلراید انجام می‌شود، بهبود یابد [۱۴۰]. *Christodoulides* و همکارانش نشان دادند درجه خونریزی در *SRP+PDT* بسیار کمتر از *Scaling* به‌تنهایی بود [۱۴۱].

اخیراً Qin و همکارانش گزارش کردند که PDT با 1 mg/ml از TBO همراه با نور لیزر قرمز 12 J/cm^2 می‌تواند پریودنتیت *invivo* را به‌طور مؤثری درمان نماید و پتانسیل زیادی در کاربرد کلینیکی دارد [۱۴۲]. سایر کاربردهای PDT

بعد از W1، ۴۲ درصد بعد از R3، ۲۳ درصد بعد از B3 و ۲۰ درصد بعد از CRYO هیچ‌جای زخمی در محل‌هایی که با ALA-PDT درمان شدند، مشاهده نشد و بیمارانی که برای زگیل پا تحت درمان قرار گرفتند بعد از درمان قادر به راه رفتن بودند. در یک پیگیری ۱۲ ماهه، هیچ عودی در زگیل‌هایی که به‌طور کامل با ALA-PDT درمان شده بودند، مشاهده نشد. اگرچه ALA-PDT برای درمان زگیل دردناک است و ۱۷ درصد از بیماران، درد شدید را گزارش کردند که نیاز به داروهای ضد درد داشت [۱۲۶].

Molluscum contagiosum (MC) عفونت ویروسی پوست یا گاهی احشاء مخاطی است. MC یک بیماری مختص انسان است و حیوانات را آلوده نمی‌کند. ویروس آلوده‌کننده انسانی MC یک ویروس *DNA poxvirus* است که *MCV*^۶ نامیده می‌شود. چهار نوع از *MCV* وجود دارد *MCV-1* تا *MCV-4*. *MCV-1* شایع‌ترین نوع می‌باشد و *MCV-2* عموماً در بزرگسالان دیده می‌شود و اغلب از طریق مقایرتی منتقل می‌گردد. MC به‌طور موفق در بیماران HIV-positive درمان شده است [۱۲۷ و ۱۲۸].

در دهه ۱۹۷۰، یک جهش در درمان ضایعات *Herpes simplex* توسط PDT موضعی به‌وجود آمد [۱۳۱-۱۲۹]. رنگ‌های متعددی (که متداول‌ترین رنگ قرمز خنثی است) به‌طور موضعی در ضایعات *genital herpes* یا *oral* و به‌دنبال آن تابش نور سفید استفاده شد. هرچند استفاده از این روش بعد از مطالعه Myers و همکاران کاهش پیدا کرد [۱۳۲]. Myers و همکاران یک *control clinical trial* را انجام دادند و نشان دادند که هیچ اثر درمانی در ۹۶ بیمار وجود نداشت و همچنین احتمال عوارض جانبی در *orolabial lesions* وجود دارد. به‌علاوه نگرانی‌ها درباره اثر احتمالی سرطان‌زایی درمان افزایش پیدا کرد [۱۳۳].

۵. *Leshmaniasis*

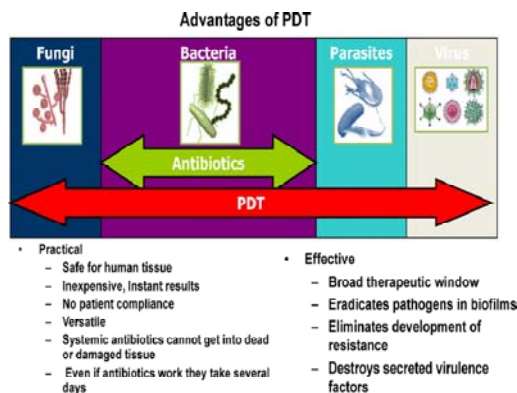
Leshmaniasis یک بیماری است که توسط انگل protozoan ایجاد می‌شود و به‌گونه *Leshmanai* تعلق دارد و به‌وسیله نیش حشرات خاصی از گونه *sand fly* منتقل می‌شود (*subfamily phlebotominae*).

Leshmaniasis جلدی متداول‌ترین نوع *leishmaniasis* است. هنوز هیچ دستورالعمل درمانی استاندارد برای *leishmaniasis* وجود ندارد. نتایج قابل توجهی در بیمارانی که درمان هفتگی PDT را دریافت کرده بودند در مقایسه با *paromomycin* موضعی مشاهده شد (۱۰ درصد ALA

^۶ molluscum contagiosum virus

یک فیبر نوری از طریق upper GI endoscope در بیماران با عفونت H.pylori به یک ناحیه ۱ سانتی متری در gastric antrum تابانده شود. آن ها از نواحی درمان و کنترل، بیوپسی تهیه کردند و تعداد کلونی ها به دست آمد. به طور متوسط ۹۰ درصد از کلونی های تشکیل شده تخریب شده بود. این گروه سپس نشان دادند که تابش تمام معده با نور ۴۰۵ نانومتر امن و امکان پذیر است [۱۵۰].

یک منبع نور جدید شامل لیزرهای دیود و فیبرهای منتشرکننده که تابش ۴۰۸ نانومتر را با مجموع توان نوری ۱۲w انجام می دهد، موجب افزایش شار کلی به کل معده می گردد. ۱۸ بیمار با عفونت H.pylori در سه مرکز اندوسکوپی آکادمیک آمریکا به وسیله نمونه گیری های انجام شده از antrum, body, fundus و آزمایش سریال تنفسی اوره شمارش باکتری ها درمان شدند. بیشترین کاهش در میزان باکتری ها در antrum بود پس از آن این کاهش در body و fundus به چشم خورد. یک ارتباط بین میزان باکتری های اولیه و کاهش لگاریتمی آن وجود داشت. با افزایش زمان تابش پاسخی به دوز مشاهده نگردید. تست تنفسی اوره افزایش تعداد باکتری ها را در روزهای پس از تابش نشان داد.



شکل ۱۱: نمای شماتیک مزایای PDT عفونت های موضعی در مقایسه با آنتی بیوتیک ها

نتیجه گیری و چشم انداز آینده

افزایش بی پایان مقاومت دارویی در میان انواع مختلف میکروب های بیماری زا منجر به ایجاد نگرانی در مورد کاهش تأثیر درمان های آنتی بیوتیکی، ضد انگل و ضد ویروسی شده است. ممکن است روزی فرا رسد که عفونت ها به عنوان عامل اصلی مرگ نوزادان تلقی گردند. این پدیده نگران کننده منجر به فعالیت های تحقیقاتی وسیعی در آزمایشگاه های دانشگاهی و

آنتی میکروبیال در استریل کردن کانال ریشه های با پالپ نکروتیک و یا ضایعات پری اپیکال می باشد. در این بیماران PDT می تواند با دبریدمان مکانیکی و مواد آنتی میکروبیال شیمیایی مانند هیپوکلریت و هیدروژن پروکساید، به صورت همزمان به کار رود.

Garcez و همکارانش [۱۴۳] در ۲۰ بیمار اثرهای آنتی میکروبیال PDT را با استفاده از نور ۶۶۰ نانومتر و Polyethylenimine Chlorin (e6)، به همراه درمان اندودنتیک استاندارد بررسی کردند. در پایان جلسه اول کانال ریشه با Ca(OH)_2 پر شد و جلسه دوم درمان، پس از یک هفته انجام شد. درمان اندودنتیک کاهشی در حدود $\log 1/0.8$ را در پی داشت در حالی که ترکیب آن با PDT کاهش بیشتری را در پی داشت ($\log p = 0.0002$). جلسه دوم درمانی نتایج مشابهی با جلسه اول داشت ($\log 1/1.4$) و PDT در جلسه دوم به صورت معنی داری نسبت به جلسه اول مؤثرتر بود. کاهش کلی تعداد باکتری ها در جلسه دوم PDT به صورت معنی داری نسبت به درمان اندودنتیک بیشتر بود.

Pinheiro و همکارانش [۱۴۴] از TBO و پراکسید اوره و نور قرمز علاوه بر دبریدمان مکانیکی برای استریل کردن کانال های ریشه دندان های شیری با پالپ نکروتیک در کودکان استفاده کردند. کاهش باکتری ها به وسیله روش دبریدمان مکانیکی در حدود ۸۲/۵۹ درصد بود و پس از PDT به ۹۸/۳۷ درصد رسید.

۷. Gastric h.pylori infection

H.pylori در لایه ماهیچه معده انسان ساکن می شود و سبب زخم گوارشی و adenocarcinoma می گردد. مطالعات زیادی ظهور مقاومت به آنتی بیوتیک در درمان سه گانه دارویی رایج را ذکر کردند [۱۴۵] و تحقیقات برای درمان های جایگزین افزایش یافت [۱۴۶]. در یک مطالعه preliminary clinical trial در ۱۳ بیمار از ۲۰ mg/kg 5-ALA استفاده کردند و ۴۵ دقیقه بعد، ناحیه antrum معده به وسیله یک آندوسکوپ با لیزر آبی (50 J/cm^2) ۴۰۵ نانومتر) تحت تابش قرار گرفت [۱۴۷]. آن ها نشان دادند که در نمونه هایی که تحت تابش قرار گرفته بودند در مقایسه با نواحی کنترل، HP بیشتری از بین رفته بود. Hamblin و همکاران [۱۴۸] نشان دادند که در H.pylori به طور طبیعی پورفیرین، کاپروپورفیرین و پروتوپورفیرین تجمع می یابد و این به این معناست که سلول های باکتریایی به طور فوق العاده نسبت به photoactivation بدون به کارگیری PS حساس هستند. خصوصاً هنگامی که نور آبی استفاده می شود. Ganz و همکاران [۱۴۹] سعی کردند نشان دهند که آیا نور آبی می تواند به وسیله

فاکتورهای ویروالانس ترشح شده به وسیله نور است. فاکتورهای ویروالانس معمولاً از جنس پروتئین و آنزیم‌ها می‌باشند. پروتئین‌های محلول نسبت به اکسیداسیون اسید آمینه‌های حساس باقی‌مانده مانند سیستئین، متیونین، تریپتوفان، تیروزین و هیستیدین آسیب‌پذیر می‌باشند. توانایی تخریب فاکتورهای ویروالانس ترشح‌شده مانند لیپولیساکارید و پروتئاز پseudomonas به وسیله PDT نشان داده شده است [۱۵۲]. Hamblin و همکاران [۱۵۲] پیشنهاد کردند بهبود زخم‌های آلوده‌شده با pseudomonas آئروژینوزا که با PDI درمان شده بودند از زخم‌هایی که با نیترات نقره درمان شده بودند، بهتر بود و این به دلیل تأثیر PDI بر پروتئاز و سایر فاکتورهای ویروالانس می‌باشد.

یکی دیگر از مشکلات کاربرد PDT در عفونت‌ها فقدان حساسگرهای بسیار مؤثر در کلینیک می‌باشد. رنگ‌های فنوتیازینیوم (MB, TBO) و ALA or MAL-induced PPIX تنها حساسگرهای نوری هستند که در عفونت به صورت وسیعی استفاده می‌شوند. اثربخشی بسیاری از حساسگرها به نوع میکروب و محل آناتومیکی عفونت بستگی دارد. محققانی که بر روی PDT مطالعه می‌کنند می‌دانند که موادی با صد یا حتی هزار برابر قدرت بیشتر در دسترس می‌باشند ولی به علت سمیت در مطالعات انسانی به کار گرفته نمی‌شوند. با افزایش استفاده از PDT در درمان‌های پرودنتیت می‌توان پیش‌بینی کرد که بسیاری از بیماری‌های عفونی در سال‌های آینده توسط آن درمان شود.

شرکت‌های کوچک بر روی روش‌های آنتی‌میکروبیال جایگزین شده است که به فارماکولوژی انتخابی و رویکرد زیست‌شناسی سلولی که در حدود ۶۰ سال به ما آنتی‌بیوتیک‌های موفقی را ارائه دادند، وابسته نمی‌باشد. از نظر ما یکی از موفق‌ترین نمونه‌های تکنولوژی جدید، PDT می‌باشد که فواید آن در شکل ۱۲ خلاصه شده است. از آنجا که حساسگر نوری می‌تواند با سلول میکروبی متصل شود و نور نیز بر روی بافت آلوده مؤثر است، می‌توان گفت که PDT تأثیر دوبرابری دارد. با این حال باید توجه داشت که بسیاری از بیماری‌های عفونی به درمان سیستمیک نیاز خواهند داشت.

موضوع مهمی که تاکنون در PDT بیماری‌های عفونی یافته‌های زیادی راجع به آن وجود ندارد، تحریک سیستم ایمنی میزبان می‌باشد. این موضوع که وقتی از PDT در درمان سرطان استفاده می‌شود موجب افزایش پاسخ سیستم ایمنی میزبان سلول‌های سرطانی می‌گردد، پذیرفته شده است [۱۵۱]. احتمالاً در اثر کشته شدن سلول‌های تومور و ایجاد یا آزاد کردن آنتی‌ژن‌های تومور و سیگنال‌های خطر سلولی در PDT مانند التهاب حاد سلول‌های دندریتیک و سایر سلول‌های ایمنی ذاتی و اکتسابی جذب، فعال و بالغ می‌شوند. زمانی که عفونت‌ها با PDT درمان می‌شوند نیز باید روند مشابهی اتفاق بیفتد، ولی همان‌طور که قبلاً ذکر شد ما فقط از مقاله Abdel-Hady [۱۱۶] مطلع هستیم. این موضوع می‌تواند تحت مطالعات وسیع‌تری قرار گیرد.

یکی دیگر از ویژگی‌های مفید PDT آنتی‌میکروبیال که در سایر درمان‌های آنتی‌میکروبیال دیده نمی‌شود، توانایی تخریب

References

68. Akilov OE, Kosaka S, O'Riordan K, Hasan T. Photodynamic therapy for cutaneous leishmaniasis: the effectiveness of topical phenothiaziniums in parasite eradication and Th1 immune response stimulation. *Photochem Photobiol Sci* 2007; 6: 1067–75. [PubMed]
69. Akilov OE, Kosaka S, O'Riordan K, Hasan T. Parasitocidal effect of delta-aminolevulinic acid-based photodynamic therapy for cutaneous leishmaniasis is indirect and mediated through the killing of the host cells. *Exp Dermatol* 2007; 16: 651–60. [PubMed]
70. Akilov OE, Yousaf W, Lukjan SX, Verma S, Hasan T. Optimization of topical photodynamic therapy with 3,7-bis (di-n-butylamino)phenothiazin-5-ium bromide for cutaneous leishmaniasis. *Lasers Surg Med* 2009; 41: 358–65. [PubMed]
71. O'Riordan K, Akilov OE, Chang SK, Foley JW, Hasan T. Real-time fluorescence monitoring of phenothiazinium photosensitizers and their anti-mycobacterial photodynamic activity against *Mycobacterium bovis* BCG in invitro and in vivo models of localized infection. *Photochem Photobiol Sci* 2007; 6: 1117–23. [PubMed]
72. Jung JY, Seung Kwon P, Chul Ahn J, GeR, Suh MW, Rhee CK. In vitro and invivo photodynamic therapy of otitis media in gerbils *Laryngoscope* 2009.
73. Bisland SK, Chien C, Wilson BC, Burch S. Pre-clinical in vitro and in vivo studies to examine the potential use of photodynamic

- therapy in the treatment of osteomyelitis. *Photochem Photobiol Sci* 2006; 5: 31–8. [PubMed]
74. Smetana Z, Malik Z, Orenstein A, Mendelson E, Ben-Hur E. Treatment of viral infections with 5-aminolevulinic acid and light. *Lasers Surg Med* 1997; 21 :351–8. [PubMed]
 75. Moore C, Wallis C, Melnick JL, Kuns MD. Photodynamic treatment of herpes keratitis. *Infect Immun* 1972; 5 :169–71. [PMC free article] [PubMed]
 76. Lombard GF, Tealdi S, Lanotte MM. The treatment of neurosurgical infections by lasers and porphyrins. In: Jori G, Perria CA, editors. *Photodynamic Therapy of Tumors and other Diseases*. Padova, Italy: Edizione Libreria Progetto 1985: 363–6.
 77. Tolstykh PI, Stranadko EF, Koraboev UM, Urinov A, Tolstykh MP, Terekhova RP, Volkova NN, Duvanskii VA. Experimental study of photodynamic effect on bacterial wound microflora. *Zh Mikrobiol Epidemiol Immunobiol* 2001: 85–7. [PubMed]
 78. Stranadko EF, Koraboev UM, Tolstykh MP. Photodynamic therapy in suppurative diseases of soft tissue. *Khirurgiia (Mosk)* 2000: 67–70. [PubMed]
 79. Brown SB. Clinical developments in antimicrobial PDT. 12th International Photodynamic Association World Congress; Seattle. 2009.
 80. Gold MH. Acne and PDT: new techniques with lasers and light sources. *Lasers Med Sci* 2007; 22 :67–72. [PubMed]
 81. Houk LD, Humphreys T. Masers to magic bullets: an updated history of lasers in dermatology. *Clin Dermatol*. 2007; 25 : 434–42. [PubMed]
 82. Johnsson A, Kjeldstad B, Melo TB. Fluorescence from pilosebaceous follicles. *Arch Dermatol Res* 1987; 279 :190–3. [PubMed]
 83. Meffert H, Gaunitz K, Gutewort T, Amlong UJ. Therapy of acne with visible light. Decreased irradiation time by using a blue-light high-energy lamp. *Dermatol Monatsschr* 1990 ;176 : 597–603. [PubMed]
 84. Ashkenazi H, Malik Z, Harth Y, Nitzan Y. Eradication of *Propionibacterium acnes* by its endogenous porphyrins after illumination with high intensity blue light. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2003 ;35 :17–24. [PubMed]
 85. Ramstad S, Le Anh-Vu N, Johnsson A. The temperature dependence of porphyrin production in *Propionibacterium acnes* after incubation with 5-aminolevulinic acid (ALA) and its methyl ester (m-ALA). *Photochem Photobiol Sci* 2006; 5: 66–72. [PubMed]
 86. Charakida A, Seaton ED, Charakida M, Mouser P, Avgerinos A, Chu AC. Phototherapy in the treatment of acne vulgaris: what is its role? *Am J Clin Dermatol* 2004; 5: 211–6. [PubMed]
 87. Hongcharu W, Taylor CR, Chang Y, Aghassi D, Suthamjariya K, Anderson RR. Topical ALA-photodynamic therapy for the treatment of acne vulgaris. *J Invest Dermatol* 2000; 115 :183–92. [PubMed]
 88. Wiegell SR, Wulf HC. Photodynamic therapy of acne vulgaris using methyl aminolaevulinate: a blinded, randomized, controlled trial. *Br J Dermatol* 2006; 154 : 969–76. [PubMed]
 89. Wiegell SR, Wulf HC. Photodynamic therapy of acne vulgaris using 5-aminolevulinic acid versus methyl aminolaevulinate. *J Am Acad Dermatol* 2006; 54: 647–51. [PubMed]
 90. Tuchin VV, Genina EA, Bashkatov AN, Simonenko GV, Odoevskaya OD, Altshuler GB. A pilot study of ICG laser therapy of acne vulgaris: photodynamic and photothermolysis treatment. *Lasers Surg Med* 2003; 33: 296–310. [PubMed]
 91. Ryou JH, Lee SJ, Park YM, Kim HO, Kim HS. Acne-photodynamic therapy with intra-lesional injection of 5-aminolevulinic acid. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2009; 25: 57–8. [PubMed]
 92. Hong SB, Lee MH. Topical aminolevulinic acid-photodynamic therapy for the treatment of acne vulgaris. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2005; 21: 322–5. [PubMed]
 93. Gold MH. Photodynamic Therapy with Lasers and Intense Pulsed Light. *Facial Plast Surg Clin North Am* 2007; 15 :145–60. [PubMed]
 94. Nestor MS. The use of photodynamic therapy for treatment of acne vulgaris. *Dermatol Clin* 2007; 25: 47–57. [PubMed]

95. Taylor MN, Gonzalez ML. The practicalities of photodynamic therapy in acne vulgaris. *Br J Dermatol* 2009; 160: 1140–8. [PubMed]
96. Bryld LE, Jemec GB. The bacterial flora of the skin surface following routine MAL-PDT. *J Dermatolog Treat* 2006; 17: 222–3. [PubMed]
97. Ceilley RI. Advances in the topical treatment of acne and rosacea. *J Drugs Dermatol* 2004; 3: S12–22. [PubMed]
98. DarrasVercambre S, Carpentier O, Vincent P, Bonnevalle A, Thomas P. Photodynamic action of red light for treatment of erythrasma: preliminary results. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2006; 22: 153–6. [PubMed]
99. Yung A, Stables GI, Fernandez C, Williams J, Bojar RA, Goulden V. Microbiological effect of photodynamic therapy (PDT) in healthy volunteers: a comparative study using methyl aminolaevulinate and hexyl aminolaevulinate cream. *Clin Exp Dermatol* 2007; 32: 716–21. [PubMed]
100. CalzavaraPinton PG, Venturini M, Sala R. A comprehensive overview of photodynamic therapy in the treatment of superficial fungal infections of the skin. *J Photochem Photobiol B* 2005; 78: 1–6. [PubMed]
101. Donnelly RF, McCarron PA, Tunney MM. Antifungal photodynamic therapy. *Microbiol Res* 2008; 163: 1–12. [PubMed]
102. Donnelly RF, McCarron PA, Tunney MM, David Woolfson A. Potential of photodynamic therapy in treatment of fungal infections of the mouth. Design and characterisation of a mucoadhesive patch containing toluidine blue O. *J Photochem Photobiol B* 2006.
103. CalzavaraPinton PG, Venturini M, Capezzera R, Sala R, Zane C. Photodynamic therapy of interdigital mycoses of the feet with topical application of 5-aminolevulinic acid. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2004; 20: 144–7. [PubMed]
104. Kim YJ, Kim YC. Successful treatment of pityriasis versicolor with 5-aminolevulinic acid photodynamic therapy. *Arch Dermatol* 2007; 143: 1218–20. [PubMed]
105. Sotiriou E, Koussidou T, Patsatsi A, Apalla Z, Ioannides D. 5-Aminolevulinic acid-photodynamic treatment for dermatophytic tinea pedis of interdigital type: a small clinical study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2008.
106. Moravvej H, Dehghan-Mangabadi M, Abbasian MR, Meshkat-Razavi G. Association of rosacea with demodicosis. *Arch Iran Med* 2007; 10: 199–203. [PubMed]
107. Skrlin J, Richter B, Basta-Juzbasic A, Matica B, Ivacic B, Cvrlje M, Kucisec N, Baucic A. Demodicosis and rosacea. *Lancet* 1991; 337: 734. [PubMed]
108. Yamasaki K, Di Nardo A, Bardan A, Murakami M, Ohtake T, Coda A, Dorschner RA, Bonnart C, Descargues P, Hovnanian A, Morhenn VB, Gallo RL. Increased serine protease activity and cathelicidin promotes skin inflammation in rosacea. *Nat Med* 2007; 13: 975–80. [PubMed]
109. Bryld LE, Jemec GB. Photodynamic therapy in a series of rosacea patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2007; 21: 1199–202. [PubMed]
110. Katz B, Patel V. Photodynamic therapy for the treatment of erythema, papules, pustules, and severe flushing consistent with rosacea. *J Drugs Dermatol* 2006; 5: 6–8. [PubMed]
111. Derkay CS, Wiatrak B. Recurrent respiratory papillomatosis: a review. *Laryngoscope* 2008; 118: 1236–47. [PubMed]
112. Shikowitz MJ, Abramson AL, Freeman K, Steinberg BM, Nouri M. Efficacy of DHE photodynamic therapy for respiratory papillomatosis: immediate and long-term results. *Laryngoscope* 1998; 108: 962–7. [PubMed]
113. Abramson AL, Shikowitz MJ, Mullooly VM, Steinberg BM, Amella CA, Rothstein HR. Clinical effects of photodynamic therapy on recurrent laryngeal papillomas. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1992; 118: 25–9. [PubMed]
114. Bujia J, Feyh J, Kastenbauer E. Photodynamic therapy with derivatives from hemotoporphyrines for recurrent laryngeal papillomatosis of the children. Early results. *An Otorrinolaringol Ibero Am* 1993; 20: 251–9. [PubMed]

115. Ichimura H, Yamaguchi S, Kojima A, Tanaka T, Niiya K, Takemori M, Hasegawa K, Nishimura R. Eradication and reinfection of human papillomavirus after photodynamic therapy for cervical intraepithelial neoplasia. *Int J Clin Oncol* 2003; 8: 322–5. [PubMed]
116. AbdelHady ES, MartinHirsch P, DugganKeen M, Stern PL, Moore JV, Corbitt G, Kitchener HC, Hampson IN. Immunological and viral factors associated with the response of vulval intraepithelial neoplasia to photodynamic therapy. *Cancer Res* 2001; 61: 192–6. [PubMed]
117. Ross EV, Romero R, Kollias N, Crum C, Anderson RR. Selectivity of protoporphyrin IX fluorescence for condylomata after topical application of 5-aminolaevulinic acid: implications for photodynamic treatment. *Br J Dermatol* 1997; 137: 736–42. [PubMed]
118. Fehr MK, Chapman CF, Krasieva T, Tromberg BJ, McCullough JL, Berns MW, Tadir Y. Selective photosensitizer distribution in vulvar condyloma acuminatum after topical application of 5-aminolevulinic acid. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 174: 951–7. [PubMed]
119. Chen K, Chang BZ, Ju M, Zhang XH, Gu H. Comparative study of photodynamic therapy vs CO2 laser vaporization in treatment of condylomata acuminata: a randomized clinical trial. *Br J Dermatol* 2007; 156: 516–20. [PubMed]
120. Szeimies RM, Schleyer V, Moll I, Stocker M, Landthaler M, Karrer S. Adjuvant photodynamic therapy does not prevent recurrence of condylomata acuminata after carbon dioxide laser ablation-A phase III, prospective, randomized, bicentric, double-blind study. *Dermatol Surg* 2009; 35: 757–64. [PubMed]
121. Herzinger T, Wienecke R, Weisenseel P, Borelli C, Berking C, Degitz K. Photodynamic therapy of genital condylomata in men. *Clin Exp Dermatol* 2006; 31: 51–3. [PubMed]
122. Wang XL, Wang HW, Wang HS, Xu SZ, Liao KH, Hillemanns P. Topical 5-aminolaevulinic acid-photodynamic therapy for the treatment of urethral condylomata acuminata. *Br J Dermatol* 2004; 151: 880–5. [PubMed]
123. Schroeter CA, Pleunis J, van Nispen tot Pannerden C, Reineke T, Neumann HA. Photodynamic therapy: new treatment for therapy-resistant plantar warts. *Dermatol Surg* 2005; 31: 71–5. [PubMed]
124. Stender IM, Lock-Andersen J, Wulf HC. Recalcitrant hand and foot warts successfully treated with photodynamic therapy with topical 5-aminolaevulinic acid: a pilot study. *Clin Exp Dermatol* 1999; 24: 154–9. [PubMed]
125. Stender IM, Na R, Fogh H, Gluud C, Wulf HC. Photodynamic therapy with 5-aminolaevulinic acid or placebo for recalcitrant foot and hand warts: randomised double-blind trial. *Lancet* 2000; 355: 963–6. [PubMed]
126. Stender IM, Borgbjerg FM, Villumsen J, Lock-Andersen J, Wulf HC. Pain induced by photodynamic therapy of warts. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2006; 22: 304–9. [PubMed]
127. Gold MH, Boring MM, Bridges TM, Bradshaw VL. The successful use of ALA-PDT in the treatment of recalcitrant molluscum contagiosum. *J Drugs Dermatol* 2004; 3: 187–90. [PubMed]
128. Scheinfeld N. Treatment of molluscum contagiosum: a brief review and discussion of a case successfully treated with adapelene. *Dermatol Online J* 2007; 13: 15. [PubMed]
129. Roome AP, Tinkler AE, Hilton AL, Montefiore DG, Waller D. Neutral red with photoinactivation in the treatment of herpes genitalis. *Br J Vener Dis* 1975; 51: 130–3. [PMC free article] [PubMed]
130. Kaufman RH, Gardner HL, Brown D, Wallis C, Rawls WE, Melnick JL. Herpes genitalis treated by photodynamic inactivation of virus. *Am J Obstet Gynecol* 1973; 117: 1144–6. [PubMed]
131. Bockstahler LE, Lytle CD, Hellman KB. A review of photodynamic therapy for herpes simplex: benefits and potential risks. *N Y J Dent* 1975; 45: 148–57. [PubMed]
132. Myers MG, Oxman MN, Clark JE, Arndt KA. Failure of neutral-red photodynamic inactivation in recurrent herpes simplex virus infections. *N Engl J Med* 1975; 293: 945–9. [PubMed]
133. Friedrich EGJr, Kaufman RH, Lynch PJ, Woodruff D. Vulvar histology after

- neutral red photoinactivation of herpes simplex virus. *Obstet Gynecol* 1976; 48: 564–70. [PubMed]
134. Asilian A, Davami M. Comparison between the efficacy of photodynamic therapy and topical paromomycin in the treatment of Old World cutaneous leishmaniasis: a placebo-controlled, randomized clinical trial. *Clin Exp Dermatol* 2006.
 135. Gardlo K, Horska Z, Enk CD, Rauch L, Megahed M, Ruzicka T, Fritsch C. Treatment of cutaneous leishmaniasis by photodynamic therapy. *J Am Acad Dermatol* 2003; 48: 893–6. [PubMed]
 136. Sohl S, Kauer F, Paasch U, Simon JC. Photodynamic treatment of cutaneous leishmaniasis. *J Dtsch Dermatol Ges* 2007; 5: 128–30. [PubMed]
 137. Gonzalez U, Pinart M, Reveiz L, Alvar J. Interventions for Old World cutaneous leishmaniasis. *Cochrane Database Syst Rev* 2008: CD005067. [PubMed]
 138. Oliveira RR, SchwartzFilho HO, Novaes AB, Garlet GP, Souza RF, Taba M, ScombattiSouza SL, Ribeiro FJ. Antimicrobial photodynamic therapy in the non-surgical treatment of aggressive periodontitis: cytokine profile in gingival crevicular fluid, preliminary results. *J Periodontol* 2009; 80: 98–105. [PubMed]
 139. Chondros P, Nikolidakis D, Christodoulides N, Rossler R, Gutknecht N, Sculean A. Photodynamic therapy as adjunct to non-surgical periodontal treatment in patients on periodontal maintenance: a randomized controlled clinical trial. *Lasers Med Sci* 2008.
 140. Braun A, Dehn C, Krause F, Jepsen S. Short-term clinical effects of adjunctive antimicrobial photodynamic therapy in periodontal treatment: a randomized clinical trial. *J Clin Periodontol* 2008; 35: 877–84. [PubMed]
 141. Christodoulides N, Nikolidakis D, Chondros P, Becker J, Schwarz F, Rossler R, Sculean A. Photodynamic therapy as an adjunct to non-surgical periodontal treatment: a randomized, controlled clinical trial. *J Periodontol* 2008; 79: 1638–44. [PubMed]
 142. Qin YL, Luan XL, Bi LJ, Sheng YQ, Zhou CN, Zhang ZG. Comparison of toluidine blue-mediated photodynamic therapy and conventional scaling treatment for periodontitis in rats. *J Periodontol Res* 2008; 43: 162–7. [PubMed]
 143. Garcez AS, Nunez SC, Hamblin MR, Ribeiro MS. Antimicrobial effects of photodynamic therapy on patients with necrotic pulps and periapical lesion. *J Endod* 2008; 34: 138–42. [PMC free article] [PubMed]
 144. Pinheiro SL, Schenka AA, Neto AA, Souza CP, Rodriguez HM, Ribeiro MC. Photodynamic therapy in endodontic treatment of deciduous teeth. *Lasers Med Sci* 2008.
 145. Savarino V, Zentilin P, Pivari M, Bisso G, Raffaella Mele M, Bilardi C, Borro P, Dulbecco P, Tessieri L, Mansi C, Borgonovo G, De Salvo L, Vigneri S. The impact of antibiotic resistance on the efficacy of three 7-day regimens against *Helicobacter pylori*. *Aliment Pharmacol Ther* 2000 ;14 :893–900. [PubMed]
 146. Jodlowski TZ, Lam S, Ashby CR., Jr. Emerging therapies for the treatment of *Helicobacter pylori* infections. *Ann Pharmacother* 2008; 42: 1621–39. [PubMed]
 147. WilderSmith CH, WilderSmith P, Grosjean P, VandenBergh H, Woodtli A, Monnier P, Dorta G, Meister F, Wagnieres G. Photoeradication of *Helicobacter pylori* using 5-aminolevulinic acid: preliminary human studies. *Lasers Surg Med* 2002; 31: 18–22. [PubMed]
 148. Hamblin MR, Viveiros J, Yang C, Ahmadi A, Ganz RA, Tolkoff MJ. *Helicobacter pylori* accumulates photoactive porphyrins and is killed by visible light. *Antimicrob Agents Chemother*. 2005; 49: 2822–7. [PMC free article] [PubMed]
 149. Ganz RA, Viveiros J, Ahmad A, Ahmadi A, Khalil A, Tolkoff MJ, Nishioka NS, Hamblin MR. *Helicobacter pylori* in patients can be killed by visible light. *Lasers Surg Med* 2005; 36: 260–5. [PMC free article] [PubMed]
 150. Lembo AJ, Ganz RA, Sheth S, Cave D, Kelly C, Levin P, Kazlas PT, Baldwin PC, 3rd, Lindmark WR, McGrath JR, Hamblin MR. Treatment of *Helicobacter pylori* infection with intra-gastric violet light phototherapy: A pilot clinical trial. *Lasers Surg Med* 2009; 41: 337–44. [PMC free article] [PubMed]

151. Castano AP, Mroz P, Hamblin MR. Photodynamic therapy and anti-tumour immunity. *Nat Rev Cancer* 2006; 6: 535–45. [PMC free article] [PubMed]
152. Komerik N, Wilson M, Poole S. The effect of photodynamic action on two virulence factors of gram-negative *Photodynamic therapy for localized infections bacteria. Photochem Photobiol* 2000; 72: 676–80. [PubMed]

سؤالات

۱) کدامیک از گزینه های زیر جز روشهای ایجاد مقاومت در باکتریها میباشد؟

الف) جهش

ب) انتقال پلاسمیدهای کد کننده آنزیمها

ج) انتقال پلاسمیدهای کد کننده Efflux pumps

د) همه موارد

۲) کدامیک مکانیسم اثر PDT میباشد؟

الف) $PS+Bacteria \rightarrow singlet\ oxygen$

ب) $light+Bacteria \rightarrow singlet\ oxygen$

ج) $PS+light+Bacteria \rightarrow ROS$

د) هیچکدام

۳) ترتیب آسانی ورود PS به داخل میکروارگانیسمها در کدام گزینه صحیح است؟

الف) قارچها < باکتریهای گرم مثبت < باکتریهای گرم منفی

ب) باکتریهای گرم مثبت < قارچها < باکتریهای گرم منفی

ج) باکتریهای گرم منفی < باکتریهای گرم مثبت < قارچها

د) باکتریهای گرم منفی < قارچها < باکتریهای گرم مثبت

۴) کدام جمله صحیح میباشد؟

الف) اگر باکتری در محیط کم Pr باشد PDI مؤثرتر است.

ب) اگر باکتری در محیط با Pr زیاد باشد PDI مؤثرتر است.

ج) اصولاً میزان Pr در موفقیت PDI تأثیری ندارد.

د) هیچکدام

۵) LUX operon ...

الف) اپرون کنترل کننده بیان ژنهای مربوط به بیولومینسنس میباشد.

ب) اپرون تشدیدکننده بیان ژنهای مربوط به بیولومینسنس میباشد.

ج) اپرون کاهش دهنده بیان ژنهای مربوط به بیولومینسنس میباشد.

د) هیچکدام

۶) Bioluminescence یعنی...

الف) تابش نور از باکتریهایی که در آنها PS به صورت خارجی وارد شده است.

ب) تابش نور از باکتری بدون حضور PS خارجی

ج) تابش نور از باکتریهای دارای ژنهای Lucin frase

د) ب و ج

۷) کدامیک از حساسگرهای نوری زیر جز دسته فنوتیازینیوم میباشد؟

الف) ALA

ب) TBO

ج) MB

د) ب و ج

۸) روند ایجاد التهاب حاد به کدامیک شبیه تر است؟

الف) مکانیسم درمانی PDT در سرطان

ب) مکانیسم درمانی PDT در عفونتهای پوستی

ج) مکانیسم درمانی PDT در عفونتهای دندان

د) مکانیسم درمانی PDT در عفونتهای دستگاه گوارش

۹) در اکثر عفونتهای دندانی راجعه معمولا کدام پاتوژن دیده میشود؟

الف) *P.gigivalis*

ب) *T.denticula*

ج) *E.faecalis*

د) *Actinomyces*

۱۰) PDT در مقایسه با SRP در بیماران مبتلا به پریودنتیت مهاجم

الف) اثر بیشتری روی $\text{cervicular TNF-}\alpha$ و RANKL دارد.

ب) اثر کمتری روی $\text{cervicular TNF-}\alpha$ و RANKL دارد.

ج) اثر مشابهی روی $\text{cervicular TNF-}\alpha$ و RANKL دارد.

د) هیچگونه اثری روی $\text{cervicular TNF-}\alpha$ و RANKL ندارد.

Tianhong Daia,b, Ying-Ying Huang^{a,b,c}, Michael R. Hamblin PhDa,b,d,*